

Новый метод нитрования производных перимидина и пери-аннелирование пиррольного цикла на его основе

Аксенов А.В., Ляховненко А.С., Перлова Т.С.,* Аксенова И.В.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д. 1., Ставрополь. Факс: 865 235 7023; тел: 918 743 0255; E-mail: k-biochem-org@stavsu.ru

Разработан новый метод нитрования производных перимидина. На основе этого метода разработан метод *пери*-аннелирования пиррольного кольца к перимидинам.

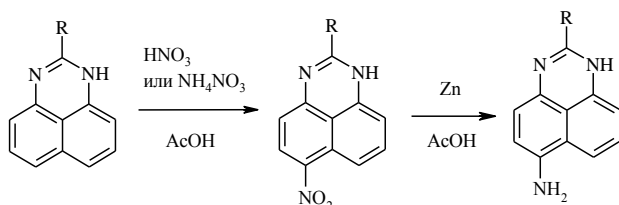
Введение

Нитросоединения являются важными интермедиатами при синтезе различных функционализированных аренов. Ранее, был предложен метод нитрования перимидинов азотной кислотой ($d = 1,5$) в уксусной кислоте¹. Выход продуктов мононитрования по *пери*-положениям - 6(7)-нитроперимидинов составил 8% для перимидина и 46% в случае 2-метилперимидина.

Результаты и обсуждение

Мы предположили, что низкий выход связан с неправильно выбранными условиями нитрования и участием в реакции оксидов азота.

Проблему можно отчасти решить, используя азотную кислоту с меньшей концентрацией в присутствии мочевины. Выход составил 48-54%, при этом полностью отсутствуют продукты нитрования по положению 4(9).



R=H, Me, Ph

Схема 1. Нитрование перимидинов и *one pot* синтез аминоперимидинов.

Замена азотной кислоты на нитрат аммония позволяет увеличить выход нитроперимидинов до 70%.²

Если реакционную смесь до нейтрализации обработать цинковой пылью и кипятить 0.5 ч с выходом 62-69% могут быть выделены соответствующие 6(7)-аминоперимидины².

1Н-1,5,7-Триазациклопента[с,д]феналены интересны с точки зрения поиска биологически активных соединений, так как являются структурными аналогами известных противоопухолевых препаратов, например, AG 331³. Ранее, мы разработали ряд методов синтеза этих соединений⁴⁻⁸.

Недостатком этих методов является использование в качестве растворителя ПФК, и, как

следствие, трудности при работе с большими нагрузками. Мы разработали метод⁹ синтеза этих соединений лишенный такого недостатка, основанный на *one pot* последовательности:

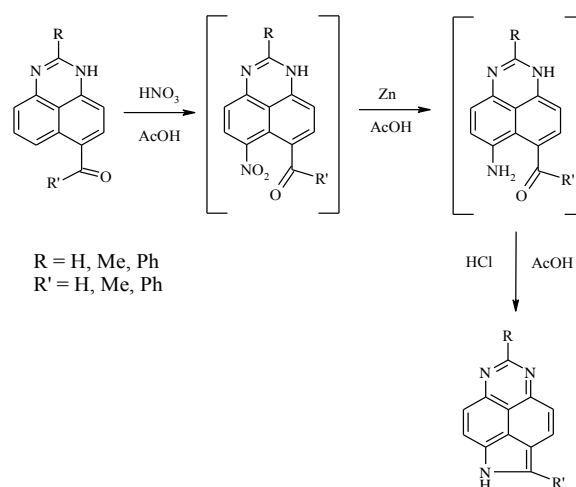


Схема 2. Синтез 1Н-1,5,7-триазаациклопента[с,д]феналенов.

нитрование карбонильных соединений перимидинового ряда, восстановлении промежуточных нитросоединений и гетероциклизации аминов.

Суммарный выход составил 64-87%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker WP-200 (200 МГц) с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254, система растворителей этилацетат - спирт, 1 : 1.

Синтез 1Н-1,5,7-триазаациклопента[с,д]феналенов. Смесь 1 ммоль кетона, 0.03 г (0.5 ммоль) карбамида и 0.105 г (1.05 ммоль) азотной кислоты ($d=1.4$) в 10 мл уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 3 мин. Далее добавляют 0.32 г (5 ммоль) цинковой пыли и кипятят 1 ч, затем добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят еще 4 ч (контроль с помощью тонкослойной хроматографии). Реакционную смесь фильтруют, обрабатывают 50 мл воды. Выпавший осадок фильтруют. Маточный раствор экстрагируют

горячим бензолом (6X50 мл), промывают 10%-ным раствором соды (2X30 мл). Растворитель упаривают, остаток объединяют с осадком. Полученные соединения очищают перекристаллизацией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-03-00193а) и в рамках федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009–2013 годы" (Государственный контракт № 16.740.11.0162).

Библиографический список

- 1 Пожарский А.Ф., Королева В.Н., *Химия гетеросиклических соединений*. **1975**, Т. 11. С. 550.
- 2 Аксенов А. В., Ляховненко А. С., Перлова Т. С., Аксенова И. В., *Химия гетеросиклических соединений*. **2011**, Т. 47. С. 304.
- 3 Varney M. D., Palmer C. L., Deal J. G., Webber S., Welsh K. M., Bartlett C. A., Morse C. A., Smith W. W., Janson C. A., *J. Med. Chem.*, **1995**. V. 38. P. 1892.
- 4 Aksenov A.V., Lyakhovnenko A.S., Andrienko A.V., Levina I.I. *Tetrahedron Lett.*, **2010**. P. 2406.
- 5 Аксенов А В., Ляховненко А. С., Андриенко А. В., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 462.
- 6 Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 146.
- 7 Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 146.
- 8 Аксенов А В., Аксенов Н. А., Цысь А. Е., Надеин О. Н., Аксенова И. В., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 1909.
- 9 Аксенов А. В., Ляховненко А. С., Перлова Т. С., Аксенова И. В., *Химия гетеросиклических соединений*. **2010**, Т. 46. С. 1906.